

Évaluation prospective d'une analgésie-sédation par l'association kétamine-propofol pour la prise en charge des gestes douloureux en urgence

A prospective evaluation of ketamine-propofol combination for brief painful procedures in the emergency department and in emergency

P. Cavalli · M. Vial · A. Henniche · C. Plenier · L. Moine · V. Kottmann · L. Noirmain · A. Maakel · F. Champly · T. Guerin

Reçu le 28 octobre 2012 ; accepté le 13 septembre 2013
© SFMU et Springer-Verlag France 2013

Résumé Introduction : L'analgésie-sédation est indispensable dans les services d'urgence pour la réalisation de gestes douloureux.

Objectif : Suite à l'adoption d'une nouvelle procédure d'analgésie-sédation utilisant un mélange équimassique de kétamine et propofol (« KetOfol »), évaluer et comparer les résultats à ceux de la littérature internationale.

Matériel et méthodes : Étude prospective observationnelle multicentrique sur 18 mois d'utilisation de cette association kétamine-propofol au service d'urgence et en préhospitalier. L'analgésie-sédation est réalisée par un bolus initial de 0,75 mg/kg de chaque produit (chez les patients âgés ou avec de nombreuses comorbidités dose réduite à 0,5 mg/kg) suivi d'une titration de 1 à 2 bolus de 0,25 mg/kg. Le départ du service n'était autorisé qu'après deux heures de surveillance.

Résultats : Deux cent dix patients ont été inclus, la moyenne d'âge était de 51 ans (extrêmes : 6-96 ans). Les gestes ayant nécessité cette analgésie-sédation ont pu être réussis dans 96 % des cas. La durée moyenne de sédation a été de 15 minutes. Les effets secondaires attendus, hypotension (1 %), bradypnée (1 %) ou hypoventilation (5 %), ont tous régressé en quelques minutes, et leur incidence est conforme aux données de la littérature.

Conclusion : L'association kétamine-propofol semble répondre aux exigences de sécurité et d'efficacité pour l'analgésie-sédation nécessaire à la réalisation des gestes douloureux pratiquée quotidiennement aux urgences.

Mots clés Propofol · Kétamine · Urgence · Sédation · Analgésie

Abstract Introduction: The analgesia sedation is essential in the emergency department for painful act's realization.

Objective: Evaluate a new analgesia sedation's procedure that uses an equal mass mixture of ketamine and propofol ("KetOfol") and compare the results with the international literature.

Materials and methods: Eighteen months multicenter forward looking study using ketamine-propofol combination ("KetOfol") in emergency departments and mobile emergency units. The analgesia sedation is realized by an initial bolus of 0.75 mg/kg of each drug (dose reduced to 0.5 mg/kg for old patients or patients with comorbidities) followed by an additional titration from 1 to 2 bolus of 0.25 mg/kg. Leaving emergencies was only authorized after 2 hours of medical supervision.

Results: Two hundred and ten patients were included. The average age was 51 years (6 to 96 years). 96% of the acts that had required analgesia sedation were successful. The average duration of sedation was 15 minutes. Side effects that were awaited such as low blood pressure (1%), bradypnea (1%), and hypoventilation (5%) disappeared in few minutes, as in the literature's data.

Conclusion: Ketamine-propofol combination seems to have safety and efficiency's requirements for analgesia sedation in painful and daily acts of the emergency's department.

Keywords Propofol · Ketamine · Emergency · Analgesia · Sedation

P. Cavalli · M. Vial (✉) · C. Plenier · L. Moine · V. Kottmann · L. Noirmain · A. Maakel · T. Guerin
Service des urgences/Samu/Smur/UHCD,
centre hospitalier de Roanne, 28, rue de Charlieu,
F-42300 Roanne, France
e-mail : michael.vial@laposte.net

A. Henniche · F. Champly
Service des urgences, hôpitaux du Pays du Mont-Blanc,
380, rue de l'Hôpital, BP 118, F-74703 Sallanches cedex, France

A. Maakel
Service des urgences, clinique du Grand Largo,
2, avenue Léon-Blum, F-69150 Décines, France

Introduction

L'analgésie-sédation aux urgences est un des enjeux de la prise en charge des patients par les urgentistes. Ceux-ci sont d'ailleurs de plus en plus fréquemment amenés à pratiquer des gestes douloureux, réduction de fracture, de luxation, chocs électriques... au sein des pavillons d'urgence mais aussi en extrahospitalier. Ces gestes, pour être réussis et bien tolérés par le patient, nécessitent une sédation optimale associée à une analgésie efficace tout en gardant un profil d'effet secondaire minimal. La conférence d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) de 1999 concernant la sédation et/ou l'analgésie en situation extrahospitalière a été réactualisée en 2010 en concertation avec la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et concerne maintenant aussi l'intrahospitalier [1]. C'est dans ce contexte que certaines équipes utilisent un sédatif hypnotique : le propofol qui montre de bons résultats dans cette indication [2]. À une dose de 1 à 1,5 mg/kg, ce dernier permet un effet sédatif rapide (en 30 secondes), et sa durée d'action est brève (moins de dix minutes) avec peu d'effets secondaires : hypotension par vasodilatation et dépression respiratoire. Il permet un réveil calme mais n'a pas de propriété analgésique. De plus, injecté seul, le propofol fait mal au point d'injection [3].

Plusieurs équipes nord-américaines se sont intéressées à l'association kétamine-propofol pour la réalisation de gestes douloureux aux urgences [4,5]. Cette association permet d'utiliser la kétamine hypnotique qui, à faible posologie, possède des propriétés analgésiques, avec un sédatif hypnotique le propofol permettant un bon relâchement musculaire. Certains auteurs suggèrent que l'association de la kétamine au propofol permet une sédation plus rapide et diminue les effets indésirables respiratoires [5,6]. Les effets secondaires dose-dépendants du propofol sont diminués par un effet d'épargne.

Une procédure d'analgésie-sédation par l'association kétamine-propofol en ventilation spontanée a été instaurée pour la réalisation de gestes douloureux aux pavillons d'urgences de Roanne, des hôpitaux du Pays du Mont-Blanc et de Décines dans un premier temps et en extrahospitalier secondairement. L'objectif principal de cette étude est de décrire le mode d'utilisation de l'association kétamine-propofol et de comparer les résultats obtenus à ceux de la littérature.

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle, descriptive et multicentrique, qui a été réalisée sur les patients consultant les urgences du centre hospitalier de Roanne, aux urgences de la clinique de Décines ainsi qu'aux urgences

des hôpitaux du Pays du Mont-Blanc du 1^{er} juin 2011 au 31 avril 2012. Ont été inclus les patients nécessitant un geste court et douloureux, adultes et enfants, après obtention du consentement oral du patient ou de ses parents pour un mineur. Les gestes pouvant bénéficier de cette sédation par l'association kétamine-propofol sont les réductions de fractures de membres, de luxations (épaule, genou, cheville, coude, hanche, mandibule), les chocs électriques externes, la ponction lombaire dans certaines circonstances. Cette procédure est applicable en préhospitalier pour des gestes douloureux sur des traumatismes de membre isolé ou en cas de chocs électriques externes. Les critères d'exclusions sont les contre-indications à l'utilisation du propofol et/ou de la kétamine.

Cette prescription ne peut être ordonnée et réalisée qu'en présence d'un médecin urgentiste senior expérimenté à proximité du patient. Elle ne doit se faire au sein des urgences en salle d'accueil des urgences vitales (SAUV) ou au déchocage (salles équipées pour une réanimation cardiopulmonaire), et également en préhospitalier si les conditions environnementales le permettent. Le patient doit être perfusé et monitoré (fréquence cardiaque [FC], pression artérielle [TA], saturation en oxygène [SpO₂]) et bénéficier d'une oxygénation adaptée au masque à haute concentration à 15 l/min pendant au moins les trois minutes précédant l'injection et jusqu'à son réveil complet. Le matériel d'intubation doit être disponible au chevet du patient mais non ouvert.

En pratique, dans une seringue de 20 ml, il faut ajouter une demi-ampoule de propofol (200 mg/20 ml) et deux ampoules de kétamine (50 mg/5 ml). Les 20 ml contiennent 100 mg de kétamine et 100 mg de propofol, soit 0,2 ml de solution pour 1 mg de kétamine et 1 mg de propofol. La quantité de mélange obtenu est suffisante pour la majorité des patients (jusqu'à 130 kg).

La dose d'induction calculée dans un tableau préétabli est administrée en intraveineuse directe, et correspond à une dose de 0,75 mg/kg de kétamine et propofol, réduite à 0,5 mg/kg pour les personnes âgées ou présentant des comorbidités cardiorespiratoires. Si dans les trois à cinq minutes la sédation n'est pas suffisante (évaluée par l'échelle visuelle analogique ou EVA sur 100, la vigilance et la tolérance clinique), il est possible d'injecter un ou deux bolus de titration pour obtenir une dose totale maximale autorisée de 1 mg/kg de kétamine et de propofol. Il n'y a pas lieu de réaliser d'entretien de la sédation par kétamine-propofol aux urgences.

Le critère de jugement principal est le taux de réussite des gestes entrepris par l'urgentiste, en sécurité, c'est-à-dire avec le moins d'effets secondaires graves possible. Au-delà des doses préconisées par la procédure ou avec l'adjonction d'une autre substance pharmacologique et même en cas de réussite du geste, la procédure est considérée comme un échec. Les critères de jugements secondaires sont le

53 ans avec un extrême à 99 ans dans les séries étudiant l'association kétamine-propofol [7]. Trente patients n'ont pas bénéficié d'une antalgie préalable probablement par réticence des praticiens lorsqu'ils pensent utiliser l'association kétamine-propofol par la suite, par manque de pratique sur l'utilisation du mélange et par peur des effets secondaires.

Le taux de succès de la procédure douloureuse est de 96 %. Ce résultat est comparable aux études de référence qui ont un taux de réussite à 96 % [4]. Notre taux de réussite est très proche de celui avec l'utilisation du propofol seul qui est à 97 % [2] et supérieur à l'utilisation du mélange kétamine-morphine que nous utilisons en routine dans le service pour ce type de geste [8]. Le taux d'effets indésirables est plutôt bas puisque 5 % des patients ont présenté une hypoxémie contre 14 % de l'étude propofol seul [2], et 1 % ont dû être ventilés au ballon moins de cinq minutes contre 6 % dans l'étude propofol seul [2] et 2 % dans l'étude nord-américaine [7]. Aucun patient n'a présenté de vomissements ni d'inhalation et aucun patient ne s'est plaint de douleur au point d'injection. En effet, l'administration de propofol seul induit une douleur au point d'injection qui est diminuée par l'injection concomitante de kétamine [3]. La durée moyenne de sédation de 15 minutes (extrêmes : 0-60 minutes) est comparable avec les données nord-américaines qui donnent une durée de sédation moyenne de 15 minutes (extrêmes : 3-50 minutes) [4,7]. La durée de surveillance monitorée, laissée à discrétion du praticien, est en moyenne de 98 minutes et est très variable d'un patient et d'un praticien à l'autre. En effet, lors des premières utilisations du mélange, les praticiens ont choisi de surveiller plus longtemps, voire excessivement, leur patient de façon monitorée. Or, nous savons que la kétamine a une courte durée d'action d'environ une dizaine de minutes, une demi-vie de distribution de 7 à 11 minutes et une demi-vie d'élimination d'une à deux heures [8]. Il en est de même avec le propofol puisque l'effet sédatif apparaît en 30 secondes et dure moins de dix minutes [2]. Il paraît de ce fait raisonnable de surveiller le patient de façon rapprochée pendant 30 minutes, et de le laisser regagner son domicile en l'absence d'événements intercurrents au bout de deux heures.

Le devenir des patients est multiple mais nous n'avons pas retrouvé de données pour comparer ces chiffres. Il semble néanmoins que l'utilisation de l'association kétamine-propofol n'a pas changé l'orientation des patients puisque plus de la moitié d'entre eux sont repartis à domicile le même jour que le geste. Un avantage à l'utilisation de cette association nous est apparu pendant l'étude : la possibilité de terminer le geste par la mise en place facilitée d'un plâtre d'immobilisation, notamment pour les fractures de membre.

Cette étude prospective n'avait pas pour ambition de montrer sa supériorité par rapport à d'autres procédures utilisant le propofol seul ou le midazolam [6,7,9-11], mais simplement de mettre en œuvre, en accord avec les données

de la littérature, la pratique d'une sédation-analgésie de qualité, en sécurité au sein des urgences et en préhospitalier pour les gestes douloureux pratiqués régulièrement. Il existe un débat sur l'association kétamine-propofol qui n'est pas tranché dans la littérature [12]. Cependant, les études sur le propofol montrent bien que les effets secondaires hémodynamiques et respiratoires du propofol sont dose-dépendants [13-15]. Il est également admis que l'association kétamine-propofol réduit la dose de propofol utilisé pour une sédation de meilleure qualité [10,11]. Néanmoins, ces études randomisées en double insu n'ont peut-être pas les effectifs nécessaires pour mettre en exergue une différence significative vis-à-vis des effets secondaires attendus et graves. L'association kétamine-propofol a apporté une amélioration dans notre arsenal médicamenteux pour la réalisation des gestes courts et douloureux dans les conditions optimales de sédation, pour le confort du patient et également pour le praticien. En effet, lors de réductions de luxations ou de fractures, le relâchement musculaire obtenu permet de réaliser le geste plus aisément et induit probablement moins de lésions cartilagineuses, ligamentaires ou vasculonerveuses.

Conclusion

Notre étude montre un bénéfice pour le patient à l'utilisation par l'urgentiste du mélange équimassique de kétamine et de propofol pour les gestes douloureux nécessitant une analgésie-sédation brève à une dose de 0,75 mg/kg de chaque produit (réduite à 0,5 mg/kg dans certaines circonstances). En effet, sans augmenter le nombre d'effets indésirables, il permet un excellent taux de réussite du geste. L'analgésie-sédation pour les gestes douloureux au service d'urgence et en préhospitalier reste débattue et un état des lieux est nécessaire.

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Références

1. Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al (2011) Recommandation formalisées d'experts 2010 : sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la Sfar de 1999). *Ann Fr Med Urg* 1:3-4
2. Légaut C, Roche V, Chary I, et al (2011) Sédation avec le propofol dans un service d'urgences. Étude prospective observationnelle. *Ann Fr Med Urg* 1:5-9
3. Jalota L, Kalira V, George E, et al (2011) Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342:d1110
4. Willman EV, Andolfatto G (2007) A prospective evaluation of "Ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation

pourcentage d'effets indésirables attendus, des effets indésirables graves et la durée de sédation. Les effets indésirables attendus sont l'hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg, l'hypoxémie avec saturation en oxygène inférieure à 92 %, la bradycardie inférieure à 50 battements/minute, la bradypnée inférieure à 10/minute ou la pause respiratoire supérieure à dix secondes. Les effets indésirables graves sont l'arrêt cardiorespiratoire (ACR), l'inhalation, le recours à l'intubation orotrachéale (IOT) puis à la ventilation mécanique et le collapsus persistant après 1 000 ml de remplissage. La durée de sédation est mesurée par le praticien entre le début de fermeture des yeux du patient après l'injection et leur réouverture avec des réponses correctes aux questions posées. Les données sont exprimées en moyennes \pm écart-type, en nombres et en pourcentages. Les calculs de moyennes, des écarts-types et les pourcentages ont été réalisés à l'aide du tableur Excel.

Résultats

L'étude a permis d'inclure 210 patients en 18 mois. La moyenne d'âge est de 51 ± 22 ans (extrêmes : 6–96 ans) sur 206 patients (quatre données âges n'ont pu être retrouvées). Sur les 210 patients, l'EVA a pu être recueillie à la prise en charge chez 186 d'entre eux, elle était en moyenne à 78 ± 24 . Avant la réalisation de l'analgésie-sédation par l'association kétamine-propofol, 111 patients ont reçu une antalgie préalable par morphine à 0,1 mg/kg associée ou non à du paracétamol (53 %), 53 patients ont reçu une antalgie préalable par du paracétamol seul (25 %), 30 patients n'ont pas eu d'antalgie préalable (14 %), huit patients ont reçu une antalgie préalable par morphine-kétamine à la dose de 0,1 et 0,3 mg/kg associée ou non à du paracétamol (3,8 %), six patients ont reçu une antalgie préalable à l'aide d'un antalgique de palier 2 (3 %). Deux données sont manquantes.

Le taux de réussite des gestes est de 96 %. Il est observé huit échecs de gestes entrepris, soit 4 %, parmi eux trois sont des luxations d'épaule (deux non réductibles et une récurrence immédiate) qui ont dû être prises au bloc opératoire dans les suites immédiates. Les cinq autres échecs ont bénéficié d'une augmentation des doses de propofol au-delà des 1 mg/kg, ce qui a permis la réussite du geste aux urgences mais en dehors du cadre de la procédure d'analgésie-sédation. Dans la population étudiée, 54 présentent au moins une comorbidité (majoritairement cardiorespiratoire), soit 26 %. Les gestes réalisés sont principalement orthopédiques (Tableau 1). La posologie moyenne de l'association kétamine-propofol est de 0,73 mg/kg de chaque produit. La durée de sédation est en moyenne de 15 ± 9 minutes (extrêmes : 0–60 minutes). La durée de surveillance monitorée, laissée à discrétion du praticien, est en moyenne de 98 \pm

90 minutes (extrêmes : 10–360 minutes). La moitié des patients a bénéficié d'un retour à domicile suite à la procédure.

Au niveau des effets secondaires attendus, dix patients ont été victimes d'hypoxémie (5 %), sept d'entre elles ont été résolues après simple subluxation de la mandibule et trois patients ont dû être ventilés au ballon moins de cinq minutes (1 %). Aucun effet secondaire grave (ACR, inhalation, détresse respiratoire nécessitant une IOT et une ventilation mécanique, collapsus persistant) n'a été objectivé. Deux éruptions cutanées d'allure urticarienne (1 %) ont été notées comme effet indésirable par les praticiens, et un patient a présenté une crise d'agitation de quelques minutes (0,5 %).

Discussion

L'échantillon de cette étude comporte 210 inclusions et est comparable à celui des autres études puisqu'il est retrouvé un âge moyen de 50 ans avec un extrême à 90 ans dans une série récente étudiant le propofol [2], un âge moyen de 36 ans avec un extrême à 88 ans [4] et un âge moyen de

Tableau 1 Gestes douloureux réalisés sur la population étudiée.

Type de geste	Nombre de patients (%)
Réductions de luxations d'épaule	94 (47)
Réductions de fractures déplacées et/ou luxations de chevilles avec plâtre	31 (15)
Réductions de fractures de poignets avec plâtre	20 (10)
Réductions de luxations du coude et/ou fractures associées avec plâtre	18 (9)
Déshabillage et ablation de chaussures de ski sur fractures des membres inférieurs	15 (7)
Réductions de fractures du fémur ou luxations de hanches avec immobilisation par attelle ou traction collée	13 (6)
Réductions de luxations ou fractures multiples de doigts	5 (2)
Réductions de fragments déplacées de fractures de clavicules et pose du bandage en huit	3 (1)
Ponctions et/ou évacuations d'abcès ou épanchement (une hémarthrose, un hématome du cuir chevelu un abcès axillaire)	3 (1)
Ponctions lombaires	2 (1)
Choc électrique externe	2 (1)
Luxation de mâchoire	2 (1)
Sondage urinaire difficile après multiples échecs	1 (0,5)
Luxation de genou	1 (0,5)

- and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 49:23–30
5. Arora S (2008) Combining ketamine and propofol (“Ketofol”) for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med* 9:20–3
 6. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, et al (2010) Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 24:349–55
 7. Andolfatto G, Willman E (2011) A prospective case series of single-syringe ketamine–propofol (Ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults. *Acad Emerg Med* 18:237–45
 8. Poirson R, Argeron FX, Allary M, et al (2005) Faire du neuf avec du vieux, du nouveau dans la prise en charge de la douleur aiguë en urgence : l’analgésie balancée morphine kétamine. *Urg Prat* 69:17–9
 9. Nejati A, Moharari RS, Ashraf H, et al (2011) Ketamine/propofol versus midazolam/fentanyl for procedural sedation and analgesia in the emergency department: a randomized, prospective, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 18:800–6
 10. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, et al (2012) Ketamine–propofol combination (Ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med* 59:504–12
 11. David H, Shipp J (2011) A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation. *Ann Emerg Med* 57:435–41
 12. Green SM, Andolfatto G, Krauss B (2011) Ketofol for procedural sedation? Pro and con. *Ann Emerg Med* 57:444–8
 13. Marik PE (2004) Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 10:3639–49
 14. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, et al (1990) Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 65:346–52
 15. Stokes DN, Hutton P (1991) Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 72:578–83